

**Pharmaceutical compositions containing alpha-halogenated dicarboxylic acids.**Patent Number: ☐ EP0279978, B1Publication  
date: 1988-08-31

Inventor(s): BLUM JOCHANAN; MIGRON YOELIT; PILL JOHANNES; BAR-TANA JACOB; DRECKMAN BRUNO

Applicant(s): EPIS SA (CH)

Requested  
Patent: ☐ WO8802746Application  
Number: EP19870308939 19871008Priority Number  
(s): DE19863634356 19861008IPC  
Classification: C07C55/21; C07C55/02; C07C69/34; C07C103/147; A61K31/19; A61K31/20; A61K31/225; A61K31/23;  
A61K31/16EC  
Classification: A61K31/16, A61K31/19, A61K31/20, A61K31/225, A61K31/23, C07C55/02, C07C55/21, C07C55/32Equivalents: AU603613, AU8027787, CA1311243, ☐ DD269145, ☐ DE3634356, DK298588, ES2037725T,  
☐ FI882669, ☐ FI90860B, ☐ FI90860C, GR3003697T, ☐ HU199385, HU46645, ☐ IE60236,  
☐ IE872679L, IL84107, JP1501549T, JP2583545B2, KR9603807, ☐ PT85882, ☐ US4908385,  
ZA8707444

Cited patent(s):

---

**Abstract**

---

The present invention provides pharmaceutical compositions containing at least one alpha -halogenated dicarboxylic acid of the general formula:- wherein Hal is a chlorine, bromine or fluorine atom, R is a hydrogen atom or Hal and m is a number of from 4 to 16, and/or least one pharmacologically acceptable salt, ester or amide thereof. The present invention also provides new compounds of general formula (I) but in which m is a number of from 8 to 16 and processes for the preparation thereof.

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation<sup>4</sup> : C07C 55/21, 55/02, 69/34 C07C 103/147, A61K 31/19 A61K 31/20, 31/225, 31/23 A61K 31/16</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 88/ 02746</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 21. April 1988 (21.04.88)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH87/00133</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 5. Oktober 1987 (05.10.87)</p> <p>(31) Prioritätsaktenzeichen: P 36 34 356.0</p> <p>(32) Prioritätsdatum: 8. Oktober 1986 (08.10.86)</p> <p>(33) Prioritätsland: DE</p> <p>(71) Anmelder: EPIS S.A. [CH/CH]; Alpenstraße 14, CH-6300 Zug (CH).</p> <p>(72) Erfinder: BAR-TANA, Jacob ; 14 Harav Schrim Street, Jerusalem (IL). MIGRON, Yoelit ; 4 Ben Gavriel Street, Talpiot, Jerusalem (IL). BLUM, Jochanan ; 13 Haeshoreret Street, Jerusalem (IL). DRECKMANN, Bruno ; Dürerstr. 18, D-6800 Mannheim 25 (DE). PILL, Johannes ; In der Keitgasse 6, D-6906 Leimen 3 (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, DK, FI, HU, JP, KR.</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>

(54) Title: MEDICAMENTS CONTAINING ALPHA-HALOGENATED DICARBOXYLIC ACIDS

(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTEL ENTHALTEND ALPHA-HALOGENIERTE DICARBONSÄUREN



(57) Abstract

Medicaments containing known alpha-halogenated dicarboxylic acids of formula (I), whereby in general formula (I), Hal is fluorine, chlorine and bromine; R is hydrogen and Hal, and m is a number between 4 and 16; or new compounds of general formula (I) in which m is a number between 9 and 16. The invention also includes their pharmacologically compatible salts, esters and amides, processes for the production of such compounds, as well as the use of these compounds for producing medicaments for the treatment of adiposity, hyperlipidemias and diabetes.

(57) Zusammenfassung

Arzneimittel, die bekannte alpha-halogenierte Dicarbonsäuren der Formel (I), wobei in der allgemeinen Formel (I): Hal Fluor, Chlor und Brom, R Wasserstoff und Hal und m eine Zahl zwischen 4 und 16 bedeuten, oder neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in der m eine Zahl zwischen 9 und 16 bedeutet, enthalten sowie deren pharmakologisch

### **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

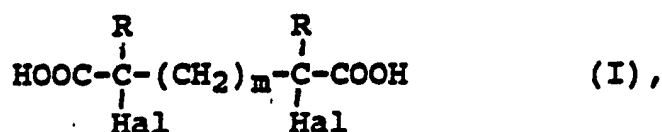
Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabun	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	HU	Ungarn	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	IT	Italien	RO	Rumänien
BJ	Benin	JP	Japan	SD	Sudan
BR	Brasilien	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CG	Kongo	LI	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	TG	Togo
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
FI	Finnland	ML	Mali		

- 1 -

Arzneimittel enthaltend alpha-halogenierte Dicarbonsäuren

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, welche alpha-halogenierte Dicarbonsäuren der allgemeinen Formel I enthalten,



wobei in der allgemeinen Formel I

Hal Fluor, Chlor und Brom,

R Wasserstoff und Hal und

m eine Zahl zwischen 4 und 16

bedeuten.

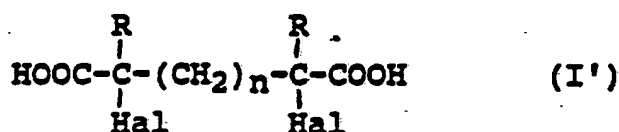
Die Erfindung betrifft weiterhin die in vivo hydrolysierbaren Derivate dieser Carbonsäuren, sowie die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I als Arzneimittel bei der Behandlung von Adipositas, Hyperlipidaemie oder Diabetes.

Einige alpha-,alpha'-Dihalogen-dicarbonsäuren und alpha-,alpha-, alpha'-,alpha'-Tetrahalogen-dicarbonsäuren sowie deren Derivate, die formal unter die allgemeine Formel I fallen, sind schon seit laengerer Zeit literaturbekannt, insbesondere die kurzkettigen Derivate mit  $m < 8$ , jedoch ist fuer diese Verbindungen keine pharmakologische Wirksamkeit beschrieben worden.

- 2 -

Es wurde nun ueberraschenderweise gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren in vivo hydrolysierbaren Derivate eine ausgepraegte lipidsenkende und antidiabetische Wirkung aufweisen. Sie sind in der Lage, sowohl den Triglycerid- als auch den Serumcholesterinspiegel zu senken und sind geeignet als Mittel zur Prophylaxe bzw. Heilung von arteriosklerotischer Erkrankungen. Sie bewirken bei Ueberge-  
wichtigen eine Reduktion des Koerpergewichts und bei Typ-II-Diabetikern eine Verbesserung des Glukosestoffwechsels.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin neue langkettige alpha-halogenierte Dicarbonsäuren der allgemeinen Formel I'



in der

Hal Fluor, Chlor und Brom,  
R Wasserstoff und Hal und  
n eine Zahl zwischen 8 und 16

darstellen, sowie deren in vivo hydrolysierbaren Carbonsäure-Derivate, mit Ausnahme der Verbindungen 2,11-Dichlor-dodecan-1,12-disäure, 2,11-Dibrom-dodecan-1,12-disäure-diethylester, 2,2,15,15-Tetrabrom-hexadecan-1,16-disäure-dimethylester und N,N'-Dimethyl-2,2,15,15-tetrabrom-hexadecandiamid.

Die im Disclaimer genannten Verbindungen sind bereits bekannt, jedoch fehlt auch in diesen Faellen die Angabe einer pharmakologischen Wirksamkeit:

2,11-Dichlor-dodecan-1,12-disäure wurde beschrieben in J.Org.Chem. 23, 1322-6 (1958);

2,11-Dibrom-dodecan-1,12-disäure-diethylester in J.Org.Chem. 31, 3890-7 (1966);

2,2,15,15-Tetrabrom-hexadecan-1,16-disäure-dimethylester und N,N'-Dimethyl-2,2,15,15-tetrabrom-hexadecandiamid in Chem.

Ber.

93, 2198-208 (1960).

In vivo hydrolysierbare Derivate der Verbindungen der Formel I bzw. I' sind z.B. Salze mit pharmakologisch verträglichem Alkali-, Erdalkali- oder Ammonium-Basen; Ester, insbesondere niedere Alkylester mit 1-6 C-Atomen, wie z.B. Methyl-, Ethyl- und Isopropylester; Amide, deren Stickstoffatom gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Alkylgruppen mit 1-6 C-Atomen substituiert sein kann, wie z.B. N-Methylamid und N,N-Dimethylamid.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man

- a) fuer den Fall, daß R ein Wasserstoffatom darstellt, eine Dicarbonsäure der allgemeinen Formel II, in welcher m eine Zahl zwischen 4 und 16 bedeutet, oder ein Derivat einer solchen Dicarbonsäure



mit geeigneten Halogenierungsmitteln zu den entsprechenden alpha-,alpha'-Dihalogen-dicarbonsäuren umsetzt, oder

- b) fuer den Fall, daß R Halogen bedeutet,

- b1) eine alpha-,omega-Dicarbonsäure der allgemeinen Formel I, in der R Wasserstoff und m eine Zahl zwischen 4 und 16 bedeuten, mit einer Base umsetzt und anschließend mit einem Halogenierungsmittel in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R Halogen ist, ueberfuehrt, oder

- 4 -

- b2) eine Verbindung der allgemeinen Formel III, in der Hal die oben angegebene Bedeutung hat,



oder ein Derivat davon unter basischen Bedingungen mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



in der n die oben angegebene Bedeutung hat und Y einen leicht abspaltbarer Rest darstellt, umgesetzt,

und gegebenenfalls anschließend die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in andere Verbindungen der Formel I umwandelt, sowie erhaltene Ester, Amide oder Salze in freie Säure oder freie Säuren in Salze, Ester oder Amide ueberfuehrt.

Der im folgenden verwendete Begriff "Säure" bei Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. I', II und III soll stellvertretend auch die entsprechenden Säurehalogenide, Ester und Amide mit um-fassen.

Als Halogenierungsmittel eignen sich die ueblichen in der Literatur beschriebenen Verbindungen, insbesondere solche, die ein positiv polarisiertes Halogenatom besitzen, wie z.B. N-Chlorsuccinimid, N-Chlor-4-toluolsulfonsäureamid-Natrium, N-Bromsuccinimid, N-Bromacetamid, Dibromdimethylhydantoin, Xenonfluoride, Fluorwasserstoff/Pyridin-Gemische, Fluoroxytrifluor-methan, u.a. ggf. unter Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie z.B. Iod oder Eisen.

Die Reaktion kann in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen durchgefuehrt werden. Geeignete Lösungsmittel sind z.B. Kohlenwasserstoffe wie Heptan, Methylcyclohexan oder Benzol, chlorierte oder fluorierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff. Wenn moeglich wird die Reaktion vorzugsweise ohne Lösungsmittel durchgefuehrt. Falls die entsprechenden Säurehalogenide der Verbindungen der allgemeinen Formel I eingesetzt werden, kann das fuer die Ueberfuehrung der freien Säuren in die Säurehalogenide im Ueberschuß verwendete Halogenierungsmittel auch als Lösungsmittel verwendet werden.

Nach dem Verfahren a) können die alpha-,alpha'-Dihalogensäuren der allgemeinen Formel I durch Umsetzen mit Halogenierungsmitteln, wie z.B. N-Bromsuccinimid, N-Chlorsuccinimid u.a. erhalten werden. Die Umsetzungen finden bei Temperaturen zwischen 0° C und Raumtemperatur, ggf. auch bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

Nach dem Verfahren b) werden die alpha-,alpha-,alpha'-,alpha'-Tetrahalogen-dicarbonsäuren der allgemeinen Formel I hergestellt. Im Verfahren b1) geht man von den alpha-,alpha'-Dihalogen-dicarbonsäuren aus, die unter basischen Bedingungen in die entsprechenden Carbanion-Derivate ueberfuehrt werden. Diese werden mit geeigneten Halogenierungsmitteln zu den Tetrahalogen-Verbindungen umgesetzt. Insbesondere eignet sich dieses Verfahren, um die gemischten Tetrahalogen-Dicarbonsäuren herzustellen, z.B. alpha-,alpha'-Dibrom-alpha-,alpha'-difluor-dicarbonsäuren, alpha'-,alpha'-Dibrom-alpha-,alpha'-dichlor-dicarbonsäuren und alpha-,alpha'-Dichlor-alpha-,alpha'-difluor-dicarbonsäuren. Als Basen eignen sich beispielsweise Lithiumdiisopropylamid oder n-Butyllithium. Als Lösungsmittel kommen inerte organische Lösungsmittel in Frage. Die Reaktion wird bei Temperaturen von 0 bis - 80° C in Gegenwart eines geeigneten Halogenuebertraegers, wie z.B. Tetrachlorkohlenstoff, Tetrabromkohlenstoff u.a. durchgefuehrt. Nach Verfahren b2) wird eine Dihalogenessigsäure oder ein Derivat davon mit einer starken Base, wie beispielsweise



- 6 -

inerten organischen Lösungsmitteln in das entsprechende Carbanion-Derivat ueberfuehrt. Bevorzugt wird das Dichlor-essigsäurechlorid eingesetzt. Die darauffolgende Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel III mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV findet vorzugsweise im Molverhaeltnis 2:1 statt. Als leicht abspaltbare Reste Y in der Verbindung III kommen beispielsweise Brom, Chlor und Sulfonyloxy-Verbindungen, wie z.B. Trifluormethylsulfonyloxy-, Methylsulfonyloxy- oder 4-Chlorphenylsulfonyloxy-Gruppen in Frage. Die Umsetzungen finden in inerten organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise in THF und Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) bei Temperaturen zwischen  $-80^{\circ}\text{C}$  und Raumtemperatur statt.

Die nachtraeglichen Umwandlungen von Verbindungen der Formel I bzw. I' bezieht sich unter anderem auch auf die Herstellung von fluorierten Verbindungen, die aus den entsprechenden Brom- oder Chlor-Verbindungen mit Hilfe von geeigneten Fluorierungsmitteln, beispielsweise Tetrabutylammoniumfluorid oder Nitrosylfluorid, dargestellt werden koennen.

Die Ueberfuehrung von erhaltenen Estern in die entsprechenden freien Säuren findet unter stark sauren Bedingungen statt. Die Umwandlung von Estern in die freien Säuren gelingt im Falle der Dicarbonsäuren I bzw. I', bei denen R ein Wasserstoffatom darstellt, in ueblicher Weise durch schonende alkalische Verseifung. Diese Methode ist ungeeignet fuer Ester, bei denen R ein Halogenatom darstellt. Hier geht man zweckmaeßigerweise von den Isopropylestern aus, die sich mittels conc. Schwefelsäure plus Oleum in die freien Säuren umwandeln lassen. Die Ueberfuehrung von Säurehalogeniden in die freien Säuren erfolgt durch Hydrolyse. Die Salze erhaelt man in ueblicher Weise, z.B. durch Neutralisation Verbindungen der Formel I mit den entsprechenden Laugen.

Fuer die Herstellung und nachtraegliche Umwandlungen der Verbindungen der allgemeinen Formel I' gelten die fuer die Verbindungen der allgemeinen Formel I oben beschriebenen Verfah-

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. I' in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z.B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I bzw. I' können in flüssiger oder fester Form oral und parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Verwendung, das die bei Injektionslösungen üblichen Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und/oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- oder Borat-Puffer, Ethanol, Dimethylsulfoxid, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung oder Polyethylen-Derivate von Sorbitanhydriden.

Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylzellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäure, höher molekulare Polymere (wie Polyethylenglycol). Für die orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die verabreichte Dosis hängt vom Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Empfängers, dem Ausmaß der Krankheit, der Art gleichzeitiger gegebenenfalls durchgeführter weiterer Behandlungen, der Häufigkeit der Behandlungen und der Art der gewünschten Wirkung ab. Üblicherweise beträgt die tägliche Dosis der aktiven Verbindung 0.1 bis 50 mg pro kg Körpergewicht. Normalerweise sind 0.5 bis 40 mg und vorzugsweise 1.0 bis 20 mg pro kg pro Tag in einer oder mehreren Anwendungen pro Tag wirksam, um die gewünschten Resultate zu erhalten.

Außer in den Beispielen aufgeführten Verbindungen sind bevorzugt im Sinne der Erfindung die folgenden Verbindungen, sowie deren Methyl-, Ethyl-, oder Isopropylester und Amide:

- 1) 2,7-Dichlor-octan-1,8-disäure
- 2) 2,7-Difluor-octan-1,8-disäure
- 3) 2,7-Dibrom-octan-1,8-disäure
- 4) 2,2,7,7-Tetrachlor-octan-1,8-disäure
- 5) 2,2,7,7-Tetrabrom-octan-1,8-disäure
- 6) 2,8-Dichlor-nonan-1,9-disäure
- 7) 2,2,8,8-Tetrabrom-nonan-1,9-disäure
- 8) 2,11-Dichlor-dodecan-1,12-disäure
- 9) 2,2,11,11-tetrabrom-dodecan-1,12-disäure
- 10) 2,12-Difluor-tridecan-1,13-disäure
- 11) 2,13-Dichlor-tetradecan-1,14-disäure
- 12) 2,2,13,13-Tetrachlor-tetradecan-1,14-disäure; Fp: 94 -  
97 °C
- 13) 2,15-Difluor-hexadecan-1,16-disäure
- 14) 2,15-Dibrom-hexadecan-1,16-disäure
- 15) 2,15-Dichlor-hexadecan-1,16-disäure
- 16) 2,15-Dichlor-2,15-difluor-hexadecan-1,16-disäure
- 17) 2,15-Dibrom-2,15-difluor-hexadecan-1,16-disäure
- 18) 2,15-Dibrom-2,15-dichlor-hexadecan-1,16-disäure
- 19) 2,2,15,15-Tetrabrom-hexadecan-1,16-disäure
- 20) 2,17-Dichlor-octadecan-1,18-disäure
- 21) 2,17-Dibrom-octadecan-1,18-disäure
- 22) 2,2,17,17-Tetrachlor-octadecan-1,18-disäure
- 23) 2,2,17,17-Tetrabrom-octadecan-1,18-disäure
- 24) 2,17-Difluor-octadecan-1,18-disäure
- 25) 2,19-Dichlor-eicosan-1,20-disäure
- 26) 2,19-Difluor-eicosan-1,20-disäure
- 27) 2,2,19,19-Tetrachlor-eicosan-1,20-disäure
- 28) 2,2,19,19-Tetrabrom-eicosan-1,20-disäure

In den nachfolgenden Beispielen ist die Herstellung einiger erfindungsgemäßer Verbindungen näher erläutert:

Beispiel 1:2,2,15,15-Tetrachlorhexadecan-1,16-disäure

## a) 2,2-Dichloressigsäure-Isopropylester

Dichloracetylchlorid (9 g, 60 mMol) werden unter tropfenweise in auf 3° C gekuehltes eines Isopropanol (20 g) zugegeben (Eis/Wasser-Bad). Die Reaktionslösung wird fuer 30 Minuten bei Raumtemperatur weitergeruehrt. Der ueberschuessige Alkohol wird im Vakuum bei Raumtemperatur entfernt. Der Rueckstand wird an-schließend mit einer Mischung aus Eiswasser und Dichlormethan versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die organische Phase nacheinander mit Wasser, waessriger Natriumhydrogencarbonat-lösung, und wiederum Wasser gewaschen, und ueber Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibt der Dichloressigsäurediisopropylester (7.5 g, 73 %), der nach Destilation (67 - 68° C, 24 hPa) als farblose Fluessigkeit anfaellt.

## b) 2,2,15,15-Tetrachlorhexadecan-1,16-disäure-diisopropylester

In einem Dreihalskolben wurde unter trockener Stickstoffatmosphaere eine Lösung von trockenem Diisopropylamin (2.02 g, 20 mMol) in 20 ml trockenem THF vorgegeben. Die Lösung wird im Eiswasserbad auf 3° C gekuehlt und eine Lösung von n-Butyllithium in Hexan (14 ml einer 1.42 molaren Lösung, 20 mMol) in einer Spritze unter Ruehren zugegeben. Die Lösung wird bei 3°C 30 min. lang geruehrt, dann auf - 78° C abgekuehlt und 20 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde gelb und viskos. Nach weiteren 30 min. bei - 78° C wurde unter Ruehren eine Lösung von Dichloressigsäurediisopropylester (3.42 g, 20 mMol) in 20 ml trockenem THF zugegeben. Nach 20 min. bei - 78° C wird eine Lösung von 1,12-Dibrom-dodecan (3.28 g, 10 mMol) in 20 ml trockenem THF bei - 78° C zugetropft und die Lösung fuer weitere 35 min. geruehrt. Die Temperatur wird

- 10 -

langsam innerhalb von 2 h auf  $-20^{\circ}\text{C}$  erhöht, die Lösung 30 min. lang bei  $-20^{\circ}\text{C}$  weitergerührt und dann gießt man die Lösung auf Eis/Schwefelsäure (conc.). Nach Extraktion mit Petrolether ( $40 - 60^{\circ}$ ) und ueblicher Aufarbeitung erhaelt man einen oeligen Rueckstand. Nach Chromatographie auf Silicagel und Elution mit einem linearen Gradienten von Dichlormethan und Petrolaether ( $40 - 60^{\circ}$ ) wird der 2,2,15,15-Tetrachlorhexadecan-1,16-disäure-diisopropylester als farbloser Feststoff (3.5 g, 68 % Ausbeute) erhalten.

- c) 3 g einer auf  $3^{\circ}\text{C}$  gekuehlten Mischung von 96 - 98 %iger Schwefelsäure und Oleum (1:1 w/w) wird zu dem trockenen 2,2,15,15-Tetrachlorhexadecan-1,16-disäure-diisopropylester zugetropft. Die Mischung wird 10 min. lang bei  $3^{\circ}\text{C}$  gerührt, wobei ein Farbumschlag nach orange auftritt. Es werden weitere 2 g der Säuremischung bis zur vollstaendigen Lösung des Esters zugetropft und 15 Minuten bei  $3^{\circ}\text{C}$  zugerührt. Die Lösung wird auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekuehlt und eine Mischung von Eis/Dichlormethan zugegeben. Die gefrorene Mischung wird unter langsamen Erwaermen auf Raumtemperatur durch Ruehren mit einem Porzellanspatel gelöst, wobei die Lösung farblos wird. Nach Trennung der Phasen wird die waessrige Phase mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte ueber Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibt ein farbloser Feststoff (150 mg, 90 % Ausbeute) mit einem Schmelzpunkt von  $113.5 - 114.5^{\circ}\text{C}$  aus Cyclohexan).

### Beispiel 2:

#### 2,15-Dichlor-hexadecan-1,16-disäure

1,16-Hexadecan-disäure (572 mg, 2 mmol) wird in 20 ml Thionylchlorid gelöst und 30 min. unter Rueckfluß erhitzt. Die Bildung des Acylchlorids wurde IR-spektroskopisch verfolgt (Zunahme des Peaks bei  $1790\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{COCl}$ ) und Abnahme des Peaks bei  $1695\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{COOH}$ )). Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekuehlt.

- 11 -

8 mmol) in 20 ml Thionylchlorid zugegeben und fuer weitere 4.2 h unter Rueckfluß erhitzt. Das ueberschuessige Thionylchlorid wird im Vakuum bei Raumtemperatur entfernt, dann etwas Tetrachlormethan zugegeben und die Lösung zur Trockene eingedampft. Der Rueckstand mit Tetrachlormethan versetzt und das feste Succinimid abfiltriert, mit Tetrachlormethan gewaschen und die vereinigten Filtrate auf 0 - 5° C abgekuehlt und mit Eis versetzt. Das Eiswasserbad wurde entfernt, etwas THF zugegeben, und die Lösung ueber Nacht bei Raumtemperatur kraeftig weitergeruehrt. Nach Abtrennung der organischen Phase wurde diese eingedampft, wobei das erhaltene Oel nach einiger Zeit auskristallisierte (700 mg, quantitative Ausbeute). Die Umkristallisation aus Cyclohexan ergab 545 mg des gewuenschten Produktes (Fp. 71 - 72° C).

In analoger Weise erhält man

- a) 2,15-Dichlorhexadecan-1,16-disäurediisopropylester, farbloses Öl.

Beispiel 3:

2,15-Dibrom-2,15-dichlorhexadecan-1,16-disäure

Durch Bromierung des 2,15-Dichlorhexadecan-1,16-disäurediisopropylesters mit  $\text{CBr}_4$  erhält man den 2,15-Dibrom-2,15-dichlorhexadecan-1,16-disäurediisopropylester (farbloses Öl). Durch Verseifung mit Schwefelsäure/Oleum erhält man die Titelverbindung. Fp 59-61 °C.

- 12 -

Versuchsprotokoll

Stellvertretend für die neuen Verbindungen wurden für die Verbindungen

A= 2,15-Dichlor-hexan-1,16-disäure und

B= 2,2,13,13-Tetrachlor-tetradecan-1,14-disäure

die lipidsenkende Wirkung bestimmt.

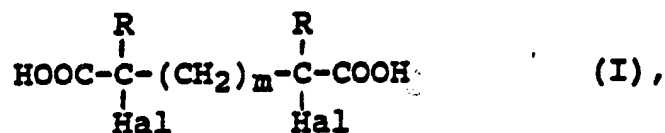
Hierzu wurde jeweils 10 männlichen Sprague-Dawley-Ratten, die zu testende Substanz 14 Tage lang in einer Dosis von 25 mg/kg/d und 200 mg/kg/d in Methylcellulose-Suspension verabreicht. Am Versuchsende, 3 Stunden vor der letzten Sondierung, wurden die Cholesterin- und Triglyceridwerte im Serum bestimmt. In der nachstehenden Tabelle sind die gemessenen Werte angegeben.

Verbindung mg/kg/d	Cholesterin-Werte mg/dl		Triglycerid-Werte mg/dl	
	0. Tag	14. Tag	0. Tag	14. Tag
Kontrolle	93 ± 5,1	98 ± 5,8	129 ± 11	108 ± 11,7
A	25	90 ± 2,4	82 ± 3,5	131 ± 11
	200	58 ± 5,8	34 ± 3,0	96 ± 16
B	25	94 ± 6,6	53 ± 3,2	103 ± 12
	200	32 ± 0,8	30 ± 2,2	110 ± 14

Die geprüften Verbindungen zeigen im Vergleich zur Kontrolle und den Werten vor Substanzgabe eine deutliche Cholesterin- und Triglycerid-Senkung im Serum bei der Ratte.

Patentansprüche

1. Arzneimittel enthaltend alpha-halogenierte Dicarbonsäuren der allgemeinen Formel I



in der

Hal Chlor, Brom und Fluor,

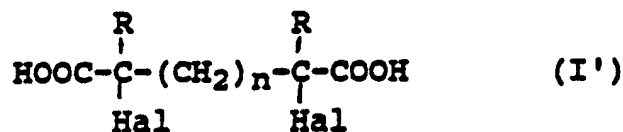
R Wasserstoff und Hal und

m eine Zahl zwischen 4 und 16

bedeuten,

sowie deren pharmakologisch verträglichem Salze, Ester und Amide.

2. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Adipositas, Hyperlipidaemie oder Diabetes.
3. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Adipositas, Hyperlipidaemie oder Diabetes.
4. Alpha-halogenierte Dicarbonsäuren der allgemeinen Formel I'



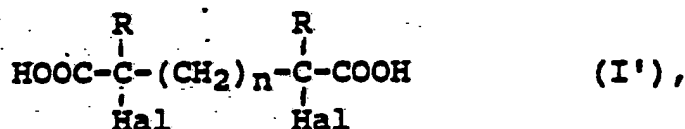


in der

Hal Chlor, Brom und Fluor,  
R Wasserstoff und Hal und  
n eine Zahl zwischen 8 und 16  
bedeuten,

sowie deren Salze, Ester und Amide, mit Ausnahme der Verbindungen 2,11-Dichlor-dodecan-1,12-disäure, 2,11-Dibrom-dodecan-1,12-disäure-diethylester, 2,2,15,15-Tetrabrom-hexadecan-1,16-disäure-dimethylester und N,N'-Dimethyl-2,2,15,15-tetrabrom-hexadecandiamid.

5. Verfahren zur Herstellung von alpha-halogenierten Dicarbonsäuren der allgemeinen Formel I'



in der

Hal Chlor, Brom und Fluor  
R Wasserstoff und Hal  
n eine Zahl zwischen 8 und 16  
bedeuten,

sowie deren Salze, Ester und Amide, mit Ausnahme der Verbindungen 2,11-Dichlor-dodecan-1,12-disäure, 2,11-Dibrom-dodecan-1,12-disäure-diethylester, 2,2,15,15-Tetrabrom-hexadecan-1,16-disäure-dimethylester und N,N'-Dimethyl-2,2,15,15-tetrabrom-hexadecandiamid, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

- a) fuer den Fall, daß R ein Wasserstoffatom darstellt, eine Dicarbonsäure der allgemeinen Formel II, in welcher n eine Zahl zwischen 8 und 16 bedeutet, oder ein Derivat einer solchen Dicarbonsäure



mit geeigneten Halogenierungsmitteln zu den entsprechenden alpha-,alpha'-Dihalogen-dicarbonsäuren umgesetzt, oder

- b) fuer den Fall, daß R Halogen bedeutet,

- b1) eine alpha-,omega-Dicarbonsäure der allgemeinen Formel I', in der R Wasserstoff und n eine Zahl zwischen 8 und 16 bedeuten, mit einer Base umgesetzt und anschließend mit einem Halogierungsmittel in eine Verbindung der allgemeinen Formel I', in der R Halogen ist, ueberfuehrt, oder

- b2) eine Verbindung der allgemeinen Formel III, in der Hal die oben angegebene Bedeutung hat,



oder ein Derivat davon unter basischen Bedingungen mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



in der n die oben angegebene Bedeutung hat und Y einen leicht abspaltbarer Rest darstellt, umgesetzt,

und gegebenenfalls anschließend die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in andere Verbindungen der Formel I umwandelt, sowie erhaltene Ester, Amide oder Salze in freie Säure oder freie Säuren in die pharmakologisch

- 16 -

6. 2,2,13,13-Tetrachlor-tetradecan-1,14-disäure.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/CH 87/00133

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. <sup>4</sup> C 07 C 55/21; 55/02; 69/34; 103/147; A 61 K 31/19; 31/20; 31/225; 31/23; 31/16		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. <sup>4</sup>	C 07 C 55/00; 69/00; 103/00; A 61 K 31/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b>		
Category <sup>6</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with Indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	Biochem. J., vol. 58, 1954, D. Simmonds: "Analogues of diaminopimelic acid as inhibitors of bacterial growth", pages 520- 523 see page 521, right hand column --	4, 5
X	J. Org. Chem., vol. 31, No. 12, 1966, J.D. Anderson et al.: "Electrolytic reductive coupling. XIII. Intramolecular reductive coupling. Electrohydrocyclization", pages 3890-3897 see page 3891, table 1; page 3894, last line and footnote (32); page 3895, table IV, left hand column, lines 1-12 (cited in the application) --	4, 5
X	J. Org. Chem., vol. 23, 1958, M.S. Kharasch et al.: "Structure of peroxides derived from cyclohexanone and hydrogen peroxide", pages 1322-1326 see page 1325, right hand column, the last 5 lines; page 1326, left hand column, lines 1-13 (cited in the application) --	4, 5
X	Chem. Ber., vol. 93, 1960, W. Treibs et al.:	4, 5
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search 4 February 1988 (04.02.88)		Date of Mailing of this International Search Report 17 March 1988 (17.03.88)
International Searching Authority  EUROPEAN PATENT OFFICE		Signature of Authorized Officer

## III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
	"Weitere Untersuchungen zur Darstellung und Reaktivität von Tetrahalogen-dicarbonsäuren", pages 2198-2208 see page 2198, lines 6,7 from below; page 2200, penultimate paragraph; page 2203, lines 18-24; page 2207, lines 23-29. (cited in the application)	
A	Chemical Abstracts, vol. 76, 1972, (Columbus, Ohio, US), T.I. Cherepenko et al.: "Fungicidal activity of phosphorus-containing esters of iminocarboxylic acids and amides of carboxylic and dicarboxylic acids", see page 99, abstract 55097m, & Fiziol. Aktiv. Veshchestva 1971, No. 3, 65-8	1,3-6

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE <sup>1</sup>

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☒ Claim numbers 2, because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
See PCT Rule 39.1(iv)  
Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy as well as diagnostic methods.

2. ☐ Claim numbers           , because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers           , because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☒ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING <sup>2</sup>

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows: \*\*

Claims in part 1,3: Medicaments containing known compounds of formula I

Claims 4-6 and 1,3 in part: New compounds of formula I', their use for the manufacture of medicaments and process for the manufacture of these compounds.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

## Remark on Protest

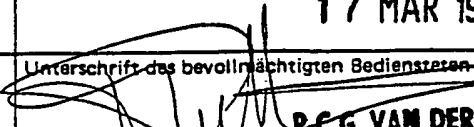
- ☒ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

\*\*  
see form  
PCT/ISA  
06 of  
5.11.87

## INTERNATIONALER RESEARCH-BERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 87/00133

<b>I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int. Cl. 4	C 07 C 55/21; 55/02; 69/34; 103/147; A 61 K 31/19; 31/20; 31/225; 31/23; 31/16	
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b>		
Recherchierter Mindestprüfstoff <sup>7</sup>		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int. Cl. 4	C 07 C 55/00; 69/00; 103/00; A 61 K 31/00	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>		
<b>III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN<sup>9</sup></b>		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
X	Biochem. J., Band 58, 1954, D. Simmonds: "Analogues of diaminopimelic acid as inhibitors of bacterial growth", Seiten 520-523 siehe Seite 521, rechte Spalte --	4,5
X	J. Org. Chem., Band 31, Nr. 12, 1966, J.D. Anderson et al.: "Electrolytic reductive coupling. XIII. Intramolecular reductive coupling. Electrohydrocyclization", Seiten 3890-3897 siehe Seite 3891, Tabelle I; Seite 3894, letzte Zeile und Fussnote (32); Seite 3895, Tabelle IV, linke Spalte, Zeilen 1-12 in der Anmeldung erwähnt -- ./.	4,5
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen<sup>10</sup>:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"G" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
<b>IV. BESCHEINIGUNG</b>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
4. Februar 1988		17 MAR 1988
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
Europäisches Patentamt		 P.C.G. VAN DER PUTTEN

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	J. Org. Chem., Band 23, 1958, M.S. Kharasch et al.: "Structure of peroxides derived from cyclohexanone and hydrogen peroxide", Seiten 1322-1326 siehe Seite 1325, rechte Spalte, die letzten 5 Zeilen; Seite 1326, linke Spalte, Zeilen 1-13 in der Anmeldung erwähnt --	4,5
X	Chem. Ber., Band 93, 1960, W. Treibs et al.: "Weitere Untersuchungen zur Darstellung und Reaktivität von Tetrahalogen-dicarbonsäuren", Seiten 2198-2208 siehe Seite 2198, Zeilen 6,7 von unten; Seite 2200, vorletzter Absatz; Seite 2203, Zeilen 18-24; Seite 2207, Zeilen 23-29 in der Anmeldung erwähnt --	4,5
A	Chemical Abstracts, Band 76, 1972, (Columbus, Ohio, US), T.I. Cherepenko et al.: "Fungicidal activity of phosphorus-containing esters of iminocarboxylic acids and amides of carboxylic and dicarboxylic acids", siehe Seite 99, Zusammenfassung 55097m, & Fiziol. Aktiv. Veshchestva 1971, no. 3, 65-8 -----	1,3-6



## WEITERE ANGABEN ZU BLATT 2

V. BEMERKUNGEN ZU DEN ANSPRÜCHEN, DIE SICH ALS NICHT RECHERCHIERBAR ERWIESEN HABEN<sup>1</sup>

Gemäß Artikel 17 Absatz 2 Buchstabe a sind bestimmte Ansprüche aus folgenden Gründen nicht Gegenstand der internationalen Recherche gewesen:

1. ☒ Ansprüche Nr. 2....., weil sie sich auf Gegenstände beziehen, die zu recherchieren die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Siehe PCT Regel 39.1(iv)  
Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers sowie Diagnostizierverfahren
2. ☐ Ansprüche Nr. ...., weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. ...., weil sie abhängige Ansprüche und nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) PCT abgefaßt sind.

VI. ☒ BEMERKUNGEN BEI MANGELNDER EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG<sup>2</sup>

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält: ☒

Patentansprüche Teilweise 1,3: Arzneimittel enthaltende bekannte Verbindungen der Formel I.

Patentansprüche 4-6, und teilweise 1,3: Neue Verbindungen der Formel I', ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren gezahlt worden sind, nämlich
3. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; sie ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
4. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche eine Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde eine solche Gebühr nicht verlangt.

Bemerkung hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
☒ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

XX  
siehe Formbl.  
T/ISA 206  
vom 25.11.87

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**